UNIVERSITÉ DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS

Année 1973 N°_____

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Josiane, Jocelyne DEGUY
née le 25 Mai 1948 à NEUILLY - sur - SEINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .....

FLUORURES OSSEUX

Dosage de l'ion fluorure dans l'os
et résultats des dosages
dans vingt échantillons de vertèbres humaines-

Président de Thèse : Monsieur E. FOURNIER - Professeur

UNIVERSITÉ DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS

Année 1973 N°_____

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Josiane, Jocelyne DEGUY
née le 25 Mai 1948 à NEUILLY - sur - SEINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .....

FLUORURES OSSEUX

Dosage de l'ion fluorure dans l'os et résultats des dosages dans vingt échantillons de vertèbres humaines-

Président de Thèse : Monsieur E. FOURNIER - Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS

A MES GRANDS PARENTS

A MA SOEUR

A MES AMIS

En témoignage de mon affection

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549217_0012

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur Etienne FOURNIER

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris
Médecin des Hôpitaux

Qui m'a fourni le sujet de cette thèse
M'a guidée dans son élaboration
et me fait le grand honneur d'en accepter
la présidence.

Qu'il trouve ici l'expression de ma très
respectueuse reconnaissance.

A Madame L. CAMPAGNE

Technicienne à l'Unité de Recherches
de Toxicologie Expérimentale (INSERM)

En témoignage de ma reconnaissance pour ses précieux conseils et l'aide qu'elle a bien voulu me donner tout au long de ce travail.

A Monsieur le Docteur J.P. FREJAVILLE

Chef de Clinique-Assistant des Hôpitaux de Paris.

A Monsieur le Docteur C. PIVA

Assistant des Hôpitaux de Paris.

A mes Maîtres.

Au personnel de l'Unité de Recherches de Toxicologie Expérimentale U 26 (INSERM)

Au personnel de l'A.S.I.T.E.S.T.

(Centre d'Informations Toxicologiques, Hôpital FERNAND-WIDAL)

Que je remercie pour leur contribution

P L A N

Pages

INTRODUCTION..... 1

SOURCES ET FORMES DES FLUORURES DANS L'ENVIRONNEMENT..... 2

I- Sources naturelles de fluorures dans l'environnement 2

1/ Minéraux et sols
2/ Eaux naturelles
3/ Volcans et fumerolles
4/ Aliments

II- Sources industrielles 4

III- Les pesticides 5

IV- Addition de fluor à l'eau et à certains produits 6

V- Absorption par voie aérienne 6

METABOLISME DES FLUORURES..... 7

I- Absorption des fluorures 7

A- Voie digestive
B- Voie pulmonaire
C- Secrétion intestinale
D- Absorption cutanée

II- Distribution des fluorures dans l'organisme 8

A- Plasma
B- Tissus mous
C- Squelette

1- Concentration osseuse

- variations avec l'âge
- variations avec la nature de l'os analysé

2- Formation du tissu osseux

D- Dents

III- Elimination 15

A- Rénale
B- Sudorale
C- Autres éliminations extra-rénales

INTERET DES FLUORURES EN PATHOLOGIE DUE A DES MODIFICATIONS DE L'ENVIRONNEMENT..... 18

I- Fluoration de l'eau 18

II- Utilisation de pâtes dentifrices fluorées, de préparations pour bains de bouche fluorés 19

INTERET THERAPEUTIQUE DES FLUORURES..... 20

A- Dans l'ostéoporose 20
B- Traitement de l'otospongiose 26
C- Tolérance du traitement 27

DETERMINATION DES FLUORURES OSSEUX AVEC L'ELECTRODE AU FLUOR..... 30

I- Le système électrochimique
II- Matériels et réactifs
III- Matériaux
IV- Méthode
V- Résultats

CONCLUSION..... 38

BIBLIOGRAPHIE..... 39

INTRODUCTION

Les fluorures sont très répandus dans la nature et leurs sources industrielles sont multiples.

L'homme s'y trouvant exposé, il est intéressant d'étudier chez lui le métabolisme et les effets des fluorures, que nous détaillerons ici, et desquels découlent certaines applications concernant la prévention des accidents et leur thérapeutique.

Nous exposerons ensuite une méthode de dosage du fluor dans l'os, et nous communiquerons les résultats de vingt dosages effectués sur des vertèbres humaines prélevées par autopsie à l'Hôpital FERNAND-WIDAL.

SOURCES ET FORMES DES FLUORURES DANS L'ENVIRONNEMENT

I- SOURCES NATURELLES DE FLUORURES DANS L'ENVIRONNEMENT

1- Minéraux et sols (1)

Les fluorures sont largement distribués dans l'écorce terrestre. On estime qu'ils constituent entre 0,06 % et 0,09 % du poids des couches superficielles de la lithosphère. Ils s'y trouvent sous forme de $Ca\ F_2$ (spath-fluor), cryolithe ($Na_3\ AlF_6$) et fluoro apatite ($Ca_{10}\ F_2\ (PO_4)6$).

L'analyse de trente sols différents aux Etats-Unis a montré que la concentration en fluorures augmente avec la profondeur.

Elle serait de 20 à 500 ppm dans des échantillons prélevés à des profondeurs de 0 à 7 cm et de 20 à 1620 ppm dans des échantillons prélevés entre 0 et 30 cm de profondeur.

Certains sols contiennent des concentrations anormalement élevées de fluorures, tel le sol du Tennessee avec 8300 ppm.

2- Eaux naturelles

La présence de fluorures dans les eaux naturelles fut rapportée par BERZELIUS en 1822 dans une lettre adressée à BERTHOLET, dans laquelle il signalait que les eaux de CARLSBAD contenaient des concentrations de 3,2 ppm (2).

La concentration en fluorures des eaux naturelles varie grandement selon les régions et dépend de nombreux facteurs.

- La source de l'eau : surface ou souterraine.

Les eaux de surface, sauf en cas de circonstances inhabituelles, sont généralement pauvres en fluorures.

- Le type géologique des terrains :

Les plus hautes concentrations sont observées dans les régions où le sol est riche en apatite. Des concentrations de 1 à 7 ppm n'y sont pas rares.

Des eaux naturelles contenant de hautes concentrations de fluorures sont retrouvées en maints points du monde (Europe, Asie, Afrique, Amérique du Nord).

Des concentrations exceptionnellement hautes en fluorures ont été signalées dans quelques régions d'Afrique du Sud et Afrique du Nord.

En effet, certains puits d'Afrique du Sud fournissent des eaux contenant jusqu'à 53 ppm. Dans la population de ces régions, les signes dentaires de fluoroses sont fréquemment observés. C'est ainsi qu'au Maroc, en 1933, VELU a décrit le Darmous comme étant une intoxication chronique par l'eau et les aliments fluorés (3).

- L'existence de chutes d'eau, l'existence de zones d'évaporation ;

- Eau de rivière ou de lacs, ou bien eau de ruisseau et de puits contenant plus de fluor.

En France, (4), la teneur maxima des eaux naturelles en fluorures serait de 7 ppm. L'eau de mer contient très peu de fluorures. Sa concentration est approximativement de 1,4 ppm.

3- Volcans et fumerolles (1)

Des quantités appréciables de fluorures gazeux et solides sont déchargés dans l'atmosphère par les volcans en activité et les fumerolles.

Dans les fumées du Vésuve, de nombreux composés fluorés ont été identifiés. Les quantités de composés fluorés, chlorés, et sulfurés émises par le volcan Asama (JAPON) augmentèrent grandement dans les semaines précédant les deux éruptions de 1957.

Cette constatation aurait suggérer une prévision des éruptions basées sur la mesure locale des concentrations en fluorures de l'air !

4- Les aliments (1)

Tout aliment contient des traces de fluorures, mais l'ingestion quotidienne humaine est faible. Aux U.S.A., on estime qu'un adulte absorbe au moins 0,2 mg et rarement plus de 1 mg de fluorures par l'alimentation. A ceci, il faut ajouter les fluorures ingérés dans l'eau de boisson, qui peut être de 1 mg ou plus.

II- SOURCES INDUSTRIELLES DE FLUORURES DANS L'ENVIRONNEMENT (1), (5), (6),

De nombreuses opérations industrielles émettent dans l'atmosphère des gaz et des poussières fluorés.

Citons :

1- La transformation des roches riches en phosphates (apatite) dans les manufactures de superphosphates où le fluor et l'acide fluorhydrique sont les déchets récupérables nés de l'attaque des phosphates tricalciques par l'acide sulfurique.

2- Dans les usines d'aliments phosphatés pour animaux.

3- Dans les usines produisant de l'acide phosphorique et du phosphore (industrie des allumettes, préparation industrielle d'eau oxygénée, née du traitement du bioxyde de baryum par l'acide fluorhydrique.

4- Industries employant les composés du fluor en vue d'utiliser leurs propriétés au cours de l'électrolyse :

- production d'aluminium.

L'alumine obtenue de la bauxite est dissoute dans de la cryolithe en ébullition. L'aluminium se forme par électrolyse (réduction à la cathode), il se dégage à l'anode des composés fluorés, du gaz carbonique et de l'oxyde de carbone :

- production d'acier.

5- Usines de briques, tuiles, cimenteries, poteries.

6- Usines du verre, de la fibre de verre, et des émaux où l'acide fluorhydrique est employé pour la gravure, et le fluorure de calcium comme fondant et opacifiant.

7- Raffineries de pétrole.

8- Extraction de l'uranium à partir d'hexafluorures d'uranium.

9- Extraction du Berrylium.

10- Combustion du charbon.

III- LES PESTICIDES, SOURCES DE FLUORURES DANS L'ENVIRONNEMENT (1).

Le fluorure de sodium a été longtemps utilisé comme insecticide, ainsi que plusieurs autres fluorures inorganiques tels le fluosilicate de Na, le fluosilicate de baryum.

L'importance de ces composés fluorés inorganiques comme insecticides industriels a grandement diminué ces dernières années, en particulier, à cause de leur toxicité qui les a fait éliminer, et ils ne composent maintenant qu'une fraction négligeable des insecticides utilisés.

IV- ADDITION DE FLUOR A L'EAU, DENDITRICES ET AUTRES PRODUITS (1).

Depuis 1945, on pratique aux U.S.A., au CANADA, une fluoration de l'eau par le fluorure de sodium, fluosilicate de Na, et acide fluorosilique.

Actuellement, près de 90 millions de personnes aux U.S.A. utilisent des eaux chimiquement fluorées, dans le but de diminuer les caries dentaires. La concentration optimale réduisant les caries sans faire apparaître de"mottled tooth" serait de 1 ppm, concentration adoptée aux U.S.A. L'eau y constitue la principale source de fluor. Une autre source est constituée par l'adjonction de fluorures aux dentifrices, chewing-gum.

V- ABSORPTION PAR VOIE AERIENNE

La quantité de fluorures qui peut être inhalée et retenue est très variable.

Un homme ayant une activité moyenne respire environ 20 m3 d'air par 24 heures, et tout le fluor inspiré est absorbé. Les quantités de fluorures dans l'air varient de 0,08 à 2,87 ug/m3.

Un Londonien absorbe ainsi habituellement 0,003 mg et par brouillard épais, avec forte pollution, environ 0,03 mg.

Au total, la règle de calcul de la quantité absorbée quotidiennement par un être humain est la suivante :

0,2 mg venant de l'alimentation plus la quantité de fluorures apportée par l'eau de boisson.

N.B. : L'absorption humaine n'a aucun rapport avec l'absorption de certains animaux. Les herbivores en particulier qui consomment avec les plantes ou le foin les fluorures dispersées par voie aérienne et intègrent en quelque sorte la pollution végétale de leur zone de paturage.

METABOLISME DES FLUORURES

I- ABSORPTION DES FLUORURES

A/ Par voie digestive :

Elle s'effectue à travers la membrane gastrique et à travers l'intestin selon un processus de diffusion (4).

A partir de l'intestin, l'ion fluorure est transporté par le chyle dans le canal thoracique et rejoint la grande circulation (7).

L'absorption intestinale est un processus généralement assez rapide et complet qui laisse dans les selles moins de 10 % des ions fluorures ingérés (8). En principe, le taux d'absorption est identique si les fluorures sont ingérés avec de l'eau ou avec des denrées alimentaires.

* Exceptionnellement, cependant, si le régime alimentaire contient de fortes proportions de calcium, magnésium, ou aluminium, le fluor se trouve engagé dans une combinaison chimique de solubilité moindre. L'excrétion dans les fécès augmente alors en même temps que l'absorption diminue.

* L'ion Si F6 qui est souvent utilisé pour la fluoration de l'eau de boisson est pratiquement entièrement hydrolysé dans l'eau, et est ainsi absorbé sous la forme d'ions fluorures. Les ions PO_3F (dans le monofluorophosphate des dentifrices et des agents thérapeutiques) ne sont pas hydrolysés dans l'eau, mais par la phosphatase acide de l'intestin grêle, permettant ainsi l'absorption de l'ion fluor. Au contraire, les liaisons covalentes de nombreuses molécules organiques sont très stables et sont absorbées et excrétées sans être dissociées donc sans remplir le rôle physiologique du fluore.

B/ Par voie pulmonaire (1 et 7)

Arrivé aux poumons, les fluorures aboutissent à la circulation générale par le coeur droit. Quelques unes des particules inhalées sont déglutiesavec les sécrétions pharyngées et avalées ; mais la plus grande partie des fluorures inhalées est absorbée dans la circulation pulmonaire.

Une partie des fluorures déglutis est absorbée et le reste est excrété dans les fécès. (EXNER).

C/ A ceci, il faudrait ajouter une très petite quantité de fluorures sécrétée dans la lumière intestinale par le plasma.

D/ Enfin, il est également possible qu'une infime quantité de fluorures soit directement absorbée par la peau.

II- DISTRIBUTION DES FLUORURES DANS L'ORGANISME (1)

A/ Plasma :

Les fluorures se présentent dans le plasma humain sous forme non liée, ionique et sous forme liée associée à l'albumine, (les fluorures ont une affinité connue pour les albumines et non pour les globulines.

On suppose que la première fraction est celle qui participe aux réactions physiologiques. SINGER et AMSTRONG font remarquer que 15 - 20 % des fluorures plasmatiques humaines normales sont absorbés par le phosphate de calcium et représenteraient donc la fraction des fluorures ionisés.

Le plasma humain normal contient de 0, 14 à 0,19 ppm de fluorures (4), même si l'eau a une concentration fluorée variant de 0,15 à 2,5 ppm.

Il existe donc un mécanisme homéostatique qui maintient constante la teneur en fluorures, mais ce mécanisme ne fonctionne plus parfaitement si la concentration de l'eau dépasse 5,4 ppm.

C'est ainsi que dans le cas de traitement par 50 à 100 mg de fluorure de sodium, il se produit une augmentation transitoire du taux des fluorures plasmatiques qui retombe ensuite pour s'équilibrer à un niveau voisin de ce qu'il était avant le traitement.

Selon EXNER, les fluorures dans la circulation sont en équilibre dynamique avec les fluorures des fluides extra-cellulaires de tous les tissus de l'organisme et les fluorures extra-cellulaires sont en équilibre avec ceux des fluides intra-cellulaires.

Aucun de ces équilibres n'est un équilibre dynamique simple, dépendant uniquement des concentrations, mais ce sont tous des processus dépendant des membranes cellulaires et de leur activité ainsi que de leurs enzymes.

Dans le cas particulier de la grossesse : les fluorures plasmatiques maternels s'équilibrent au niveau du placenta avec les fluorures foetaux. Les fluorures passent la barrière placentaire et il s'établit chez le foetus un équilibre identique à celui de l'adulte (7).

B/ Tissus mous (1)

La concentration en fluorures dans les tissus mous n'est pas parfaitement connue. Elle varie de 0,5 ppm à 1 ppm dans la plupart des organes. Elle atteint ses plus hautes valeurs dans les parois de l'aorte ou l'on trouve jusqu'à 150 ppm de fluorures (10). La concentration en fluorures y varie parallèlement à la calcification et à l'athérosclérose (1).

Dans les reins, EXNER trouve moins de 10 ppm de fluorures, mais en cas de lithiase, les calculs retrouvés contiennent souvent de hautes concentrations de fluorures ; mais nous ne savons pas si les fluorures sont responsables de ces lithiases (7).

C/ Squelette :

Son importance dans le métabolisme du fluor est évident quand on considère que 95 % du fluor de l'organisme se trouve dans le squelette.

L'organisme utilise les fluorures absorbés par deux mécanismes (1) :

- dépôt dans les structures calcifiées,
- excrétion, essentiellement urinaire, et que nous reverrons.

50 % des fluorures absorbés se fixent sur le squelette,

50 % sont éliminés dans les urines.

Le dépôt dans le squelette est le processus le plus rapide et sa rapidité permet la régulation des quantités fixées et excrétées.

Comme l'a montré WALLACE, après injection de fluor intra-veineux chez le rat, 40 % de la dose injectée est fixée à la première heure, 50 % à la troisième heure (11).

1) Concentration osseuse

De nombreux facteurs influencent la concentration osseuse en fluorures, qui dépend :

- de l'âge ;
- du sexe,
- du caractère spongieux ou compact de l'os,
- de la partie de l'os,
- de la quantité de fluorures absorbée quotidiennement.

a) La concentration en fluorures augmente avec l'âge.

SMITH et ALL (11) analysant des échantillons de côtes de sujets autopsiés dans une région où l'eau contient très peu de fluorures, trouvent une relation linéaire entre la concentration en fluorures des cendres et l'âge des sujets.

Nous reproduisons ici graphiquement leurs résultats. Notons que la pente de la droite est plus forte pour les femmes que pour les hommes.

JACKSON et WEIDMANN (12) faisant une enquête sur la concentration en fluorures de l'os humain normal s'intéressèrent au rôle joué par la concentration en fluorures de l'eau.

Ils analysèrent ainsi des échantillons osseux prélevés sur des sujets décédés de mort subite sans maladie osseuse connue, à SOUTH SHIELDS (l'eau y contient 0,8 ppm de fluorures) ; à WHARTLEPOOL, (l'eau y contient 1,9 ppm de fluorures) et à LEEDS (pas de fluor dans l'eau).

* sur 42 analyses faites à LEEDS, la quantité de fluorures varie de 25 mg/100 g d'os sec dégraissé (sujet de 12 ans), à 394 mg/100 g (sujet de 50 ans). Les âges étaient répartis de 12 à 88 ans.

On note une augmentation constante du fluor osseux de 12 à 40 ans, ensuite la vitesse d'incorporation se ralentit jusqu'à un plateau atteint vers 55 ans.

Cet état d'équilibre survient quand la concentration de fluorures avoisine 190 mg de F pour 100 g d'os.

* Sur les 27 analyses faites à SOUTH SHIELDS (sujets de 38 à 88 ans), le fluor varie entre 147 mg/100 g (à 70 ans) et 270 mg/100 g (80 ans).

Il existe un plateau atteint vers 50 - 60 ans avec une concentration en fluorures un peu inférieure à 250 mg/100 g

* Enfin, à WHARTLEPPOOL, sur 56 analyses (sujets âgés de 0 à 85 ans) la concentration varie de 16 mg/100 g (chez l'enfant de 1 jour), à 574 mg/100 g (sujet de 57 ans). Le plateau est atteint vers 56 ans, alors que la concentration en fluorures est approximativement de 100 mg/100 g.

En étudiant chez le rat les concentrations osseuses, ZIPKIN (13) retrouve également l'existence d'un plateau où survient un état d'équilibre entre le 200e et le 300e jour de vie. Par la suite, la concentration osseuse n'augmente plus.

Il y a contradiction apparente entre les résultats obtenus par SMITH et Al. et ceux de JACKSON-WEIDMANN et ZIPKIN qui montrent l'existence d'un plateau où survient un état d'équilibre osseux que les autres ne retrouvent pas.

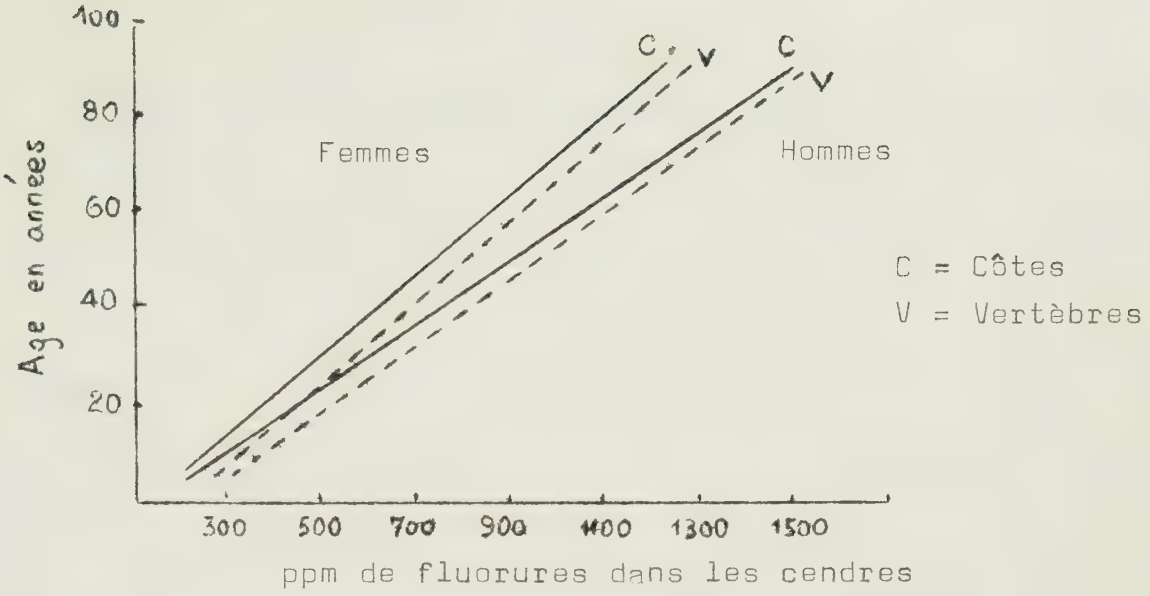
Ceci est certainement dû au fait que les observations de SMITH sont faites dans une région où la concentration fluorée de l'eau est très basse, concentration à laquelle n'apparait pas le plateau.

B) <u>La concentration en fluor dans l'os varie avec la concentration de l'eau en fluorures</u>.

Ce fait est retrouvé par JACKSON et WEIDMANN (cf).

ZEPKIN (14) signale que le rapport entre le dépôt de fluorures dans l'os humain et la concentration en fluorures de l'eau est représentée par une droite.

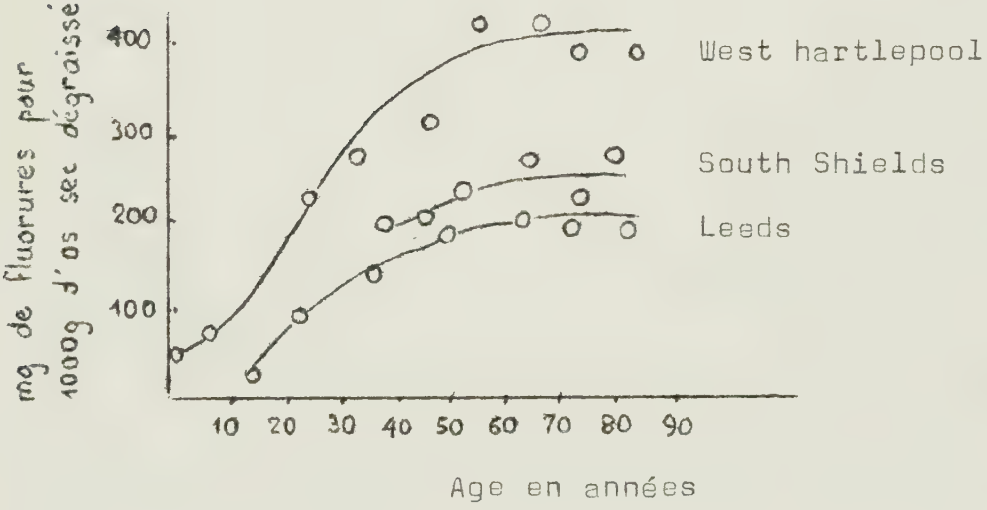
Concentration de l'eau de boisson en fluorures	Concentration de l'Os en fluorures
Inférieure à 0,3 pp m	500 ppm
1 ppm	0,1 %
4 pp m	0,4 %



HOMMES : C = 144,5 + 14,6 A

FEMMES : C = 123,9 + 11,9 A
V = 100 + 0,97 R

Concentration en fluorures des cendres d'os humain (sujets résidant dans une région à basse concentration fluorée). D'après HODGE et SMITH.



Relations entre les concentrations en fluorures dans l'os, l'âge et la concentration en fluorures dans l'eau de boisson.

Observation de JACKSON et WEIDMANN.

Concentration en fluorures de l'eau de boisson :

West Hartlepool : 1,9 ppm - South Shields : 0,8 ppm

Leeds : -de 0,5 ppm

c) La concentration en fluorures varie selon la nature de l'os analysé.

Les os spongieux contiennent plus de fluorures que les os compacts.

Dans une étude portant sur 69 personnes (15) on a retrouvé :

- l'augmentation de la concentration osseuse en fluorures avec la concentration de l'eau ;

- une concentration significativement plus élevée dans les vertèbres que dans la crête iliaque et dans les côtes, sur des échantillons prélevés dans une région où l'eau contient 2,6 ppm. Cette différence n'est pas retrouvée dans les régions où l'eau contient 1 ppm ou moins de 1 ppm.

2) Formation du tissu osseux

Les ions fluor de même taille que les ions hydroxyl peuvent se substituer à ceux-ci totalement ou en partie dans les cristaux d'apatite (4).

Ils y forment des cristaux de fluoroapatite.

Le renforcement de la texture cristalline de l'apatite par l'apport de fluorures peut résulter :

- d'un effet direct des fluorures sur le processus de nucléation qui aboutit à la formation de grands cristaux de fluoroapatite. Dans l'os jeune, cette substitution chimique peut rendre le minéral plus résistant à la résorption (16).

Il serait en particulier plus résistant que l'hydroxyapatite à l'action de la parathormone (28).

- d'un déplacement d'ions, par exemple carbonate ou citrate.

Lorsque la teneur en fluor augmente dans les os, il se produit une diminution en carbonate et citrate.

L'ingestion d'une grande quantité de fluor en un temps bref peut amener une réduction de 40 % du citrate osseux.

D/ Dents (1)

Les facteurs contrôlant l'incorporation des fluorures dans les structures dentaires sont essentiellement les mêmes que ceux intervenant dans l'os.

L'incorporation est plus rapide pendant la croissance mais à l'inverse de ce qui se passe dans l'os, une fois formés, les tissus dentaires ne sont plus remodelés sous l'influence des fluorures, et il n'y a pas d'activité cellulaire dans l'émail.

L'émail a une faible concentration en fluorures. Au début de sa formation, il y a une concentration relativement faible en fluorures. Quant un certain degré de calcification est atteint, la résistance à la pénétration ionique conduit bientôt à un gradient de concentration, de la surface à l'intérieur.

Cette répartition préférentielle en surface se produit avant l'éruption dentaire, probablement immédiatement après la formation de l'émail mais avant la calcification complète. Dans les dents complètement calcifiées, la vitesse d'incorporation est lente.

La concentration en fluorures de la denture est 2 à 3 fois celle de l'émail. Les fluorures sont plus abondants dans les régions de surface qu'à l'intérieur. Les concentrations dépendent de la quantité de fluorures de l'eau de boisson.

Comme dans l'os, les fluorures de la denture et de l'émail augmentent avec l'âge, mais la vitesse d'incorporation décline graduellement.

III- ELIMINATION DES FLUORURES

Elle est essentiellement urinaire mais se fait également dans les fécès, la sueur, la peau qui desquamme. On trouve des traces de fluorures dans le lait, la salive, les cheveux, les larmes.

1/ Elimination rénale (17) :

On admet généralement que la quantité de fluorures excrétés dans l'urine par unité de temps est approximativement égale à la quantité ingérée.

Pour un adulte ingérant une quantité de fluorures constante pendant une période prolongée, pratiquement toute la quantité ingérée est excrétée dans l'urine. Ceci signifie que la quantité d'ions entrant dans le milieu interne et déposée à partir de là dans le squelette est égale par unité de temps à celle libérée du squelette.

Lorsqu'un adulte augmente brusquement son ingestion quotidienne de fluor, le squelette s'adapte à cette nouvelle situation en augmentant son contenu en fluor.

Par conséquent, le sujet excrète par son urine moins de fluorures qu'il n'en ingère, jusqu'à ce que la concentration squelettique n'ait atteint un nouvel équilibre dynamique.

La durée de la période d'adaptation pendant laquelle la quantité de fluor excrétée reste inférieure à la quantité ingérée sera d'autant plus longue que le "saut" sera plus grand.

Elle variera en outre en fonction de la vitesse du turn over des minéraux du squelette et sera d'autant plus longue que ce turn over est plus lent.

Le phénomène inverse (excrétion urinaire supérieure à l'ingestion) s'observe lorsque des sujets passent d'un niveau d'ingestion de fluor élevé à un niveau inférieur.

Pendant la période de croissance, les enfants excrètent moins de fluorures qu'ils n'ingèrent ; la différence étant d'autant plus grande que la croissance est plus rapide.

Actuellement, il est difficile d'expliquer le mécanisme responsable de la proportionnalité entre le contenu en fluorures du sang et l'ingestion de ces ions, l'explication la plus simple serait celle d'un équilibre physicochimique entr la concentration en fluorures des minéraux osseux. Ceci impliquerait à postuler que concentration plasmatique et extra-cellulaire des fluorures devrait varier en fonction de l'ingestion quotidienne.

Certains n'ont pas retrouvé de rapport constant entre la concentration plasmatique des fluorures et l'ingestion. Il faudrait en conclure que le squelette participe au réglage de la concentration plasmatique des fluorures par un mécanisme actif maintenant une concentration constante des fluorures dans les liquides extra-cellulaires aux dépens des fluorures osseux.

Par la méthode des clearances, on a pu montrer que les fluorures sont excrétés par filtration glomérulaire et réabsorption tubulaire d'une partie des ions filtrés.

La clearance rénale des fluorures : 22 à 77 %
En moyenne 50 % de la filtration glomérulaire.

Il est généralement admis que la réabsorption tubulaire des ions Cl est un processus passif. Les parois tubulaire réabsorbent activement les ions Na qui à leur tour entraînent les ions Cl par interaction électrique.

Or le diamètre de l'ion fluorure est inférieur à celui de l'ion chlorure. On s'attendait à ce que la réabsorption tubulaire des ions fluorures soit plus efficace que celle des ions Cl.

La raison est probablement le fait que le fluor lie au moins 5 molécules d'eau par ion. Le diamètre de l'ion hydrat des fluorures est ainsi plus grand que celui de l'ion hydraté des chlorures.

En outre, il est probable que les ions chlorures soien réabsorbés en un état au moins partiellement déshydraté. La liai son de l'eau aux fluorures étant plus stable, ils sont ainsi plu réabsorbés à l'état hydraté.

La clearance rénale des fluorures varie en fonction du débit urinaire. Les salidimétiques accélèrent également l'excrétion rénale des fluorures mais cette accélération est moins marquée que celle de l'excrétion rénale des chlorures, à l'inverse de ce qui se passe pour les bromures.

La réabsorption est également influencée par le taux plasmatique de fluorure. A taux plasmatiques de fluorures élevés la réabsorption tubulaire diminue et leur clearance rénale augmente par rapport à la filtration glomérulaire.

Ceci pourrait expliquer l'efficacité rénale dans le maintien d'une concentration plasmatique constante.

En cas d'insuffisance rénale, il existe une rétention importante des fluorures (7).

2/ Elimination sudorale :

Elle est négligeable même dans les états de transpiration fortement exagérée.

3/ Autres éliminations extra-rénales :

- par les desquamations,
- par les ongles et les cheveux,

Elles sont négligeables.

On ignore s'il y a excrétion biliaire de fluorures.

Nous terminerons ici ce chapitre en rapportant le schéma proposé par EXNER (7), qui résume les principales voies métaboliques des fluorures.

INTERET DES FLUORURES EN PATHOLOGIE DUE A DES MODIFICATIONS DE L'ENVIRONNEMENT (18)

I- FLUORATION DE L'EAU

L'utilisation du fluorure de sodium commença il y a quarante ans environ, peu de temps après que fut mis en évidenc que la "maladie des dents tâchetées"(mottled enamal) était causée par une teneur en fluor plus élevée que normalement de l'ea de boisson et que ces dents étaient moins sujettes à la carie que les dents normales.

Ainsi, les enfants des écoles de la région des Grands Rapides, où l'eau de boisson contient très peu de fluor, présentaient statistiquement des caries deux fois plus fréquentes que le même groupe scolaire à Aurora (Illinois) dont la teneur de fluor dans l'eau de boisson est de 1,2 pour un million.

Quand l'eau des Grands-Rapides fut fluorée au même degré que celle d'Aurora, le nombre des caries dentaires devint le même que celui d'Aurora.

En Suède, à Norrköpping, après 5 ans de consommation d'eau fluorée à 1 mg/litre, la fréquence des caries à diminuée de 30 %.

Aujourd'hui, la nécessité d'une fluoration de l'eau de boisson est acceptée comme un fait fondé. La teneur optimum en fluorures pour que les dents présentent un minimum de caries est de 1 ppm en pays tempéré, de 0,7 ppm en pays tropical, 1,2 ppm en climat froid.

II- UTILISATION DE PATES DENTIFRICES FLUOREES, DE PREPARATIONS POUR BAINS DE BOUCHE FLUORES.

Le fluorure de sodium est habituellement utilisé. Les dentifrices commercialisés peuvent contenir du fluorure de sodium, monofluore phosphate de sodium ($Na_2 PO_3F$) ou des fluorures stanneux ($Sn F_2$) en quantités suffisantes pour apporter 0,1 % de fluorures. Quand des enfants de 4 à 6 ans utilisent un dentifrice contenant 0,1 % de fluorures, 25 à 33 % de fluorures sont retenus. La rétention est de 6 à 12 % chez des adultes qui utilisent ces dentifrices.

INTERET THERAPEUTIQUE DES FLUORURES

A/ DANS L'OSTEOPOROSE

Fondements des traitements fluorés (19)

Le traitement fluoré est basé sur la connaissance de l'ostéosclérose fluorée. Chez des sujets soumis à l'intoxication fluorée chronique, d'origine tellurique, ou industrielle, le squelette peut acquérir une radio-opacité excessive qui tient au moins en majeure partie, à une endostose ostéophytique rétrécissant les cavités médullaires et aussi les espaces du tissu osseux spongieux. On peut donc espérer que sous l'action du fluor, le squelette des ostéoporotiques montrera à la longue une endostose corticale et spongieuse de nature à renforcer le squelette.

Etudes épidémiologiques (20)

LEONE et COLLAB firent, à partir de 1943, une étude sur 237 personnes dont la moitié résidait dans une région où la concentration fluorée de l'eau est de 8 ppm (à BARLETT, TEXAS), et l'autre moitié dans une zone où l'eau contient 0,4 ppm de fluorures (à CAMERON).

Cette étude fût faite sur des sujets de race blanche, âgés de 15 à 68 ans, résidant depuis 15 ans dans la ville.

Il pratiqua à dix ans d'intervalle des clichés antéro-postérieurs de la colonne dorsale et de la colonne lombaire et un bassin comprenant le 1/3 proximal du fémur. Les radiographies étaient interprétées par le même chef de service.

Il existe une diminution statistiquement significative d'adultes présentant une ostéoporose sénile dans la régio à forte fluoration puisque sur 89 sujets de BARLETT, un seul présente un nouveau cas d'ostéoporose, alors qu'à CAMERON, hui nouveaux cas apparurent en 10 ans, sur 101 sujets étudiés.

Mais, en même temps, il n'existe pas de modification anormale de la densité osseuse ni aucun signe permettant d'incriminer des effets secondaires néfastes de cette absorption d fluorures.

Plus récemment, BERNSTEIN et COLL examinèrent des sujets habitant deux régions du Nord Dakota (21). Les sujets avaient plus de 45 ans et étaient de même race.

300 sujets habitent une région où l'eau contient de 4 à 5,8 ppm. 715 sujets habitent une région où l'eau contient de 0,15 à 0,3 ppm de fluor.

Dans la zone à faible fluoration, l'ostéoporose radiologiquement constatée était deux fois plus fréquente chez les femmes âgées, et les tassements vertébraux quatre fois plu fréquents. Mais on ne retrouve pas le même contraste chez l'homme où l'ostéoporose ne présente qu'une légère diminution dans la zone à forte fluoration ; mais la calcification de l'aorte y était deux fois moins fréquente que dans la zone faiblement fluorée.

De même, ANSELL et LAURENCE (22) comparèrent la fréquence de survenue des maladies rhumatismales dans deux villes Watford où l'eau était fluorée à 1 ppm depuis cinq ans et LEIG où l'eau contenait seulement des quantités négligeables de fluorures. Ils trouvèrent à WATFORD une fréquence moindre d'ostéoporoses qu'à LEIGH, chez les femmes, L'appréciation était faite sur des clichés des mains, du rachis cervical. Ils ne retrouvèrent pas la même différence chez les femmes.

Au total :

Les études épidémiologiques en particulier celles de LEONE et BEINSTER laissent supposer l'importance de l'apport des fluorures dans la prévention de l'ostéoporose et des calcifications aortiques.

Réserves à priori sur les effets du traitement fluoré (1

1) Dans l'intoxication hydrotellurique, l'ostéosclérose ne devient démontrable radiologiquement qu'à partir de 20 ans, et ce malgré les quantités considérables de fluor ingérées. Donc on peut craindre que l'ostéosclérose dans les traitements de l'ostéoporose ne se manifestent qu'à très long terme.

2) Il n'est pas sûr que l'ostéosclérose fluorée s'accompagne d'un renforcement mécanique du squelette.

Il est possible que, quoique denses, les os de l'ostéosclérose ne soient pas plus solides que normalement. Des expériences sur l'animal ont montré que la simple administratio de fluorures rend l'os plus flexible mais que ses qualités portantes soient réduites et sa résistance moindre (23).

3) S'il y a endostose, il y a également une périostose habituellement discrète mais qui, en risquant de rétréci les canaux rachidiens et les trous de conjugaison, pourrait être responsable de compressions radiculo-médullaires ou radi culaires (19).

RESULTATS DES TRAITEMENTS FLUORES DANS LES MALADIES OSSEUSES

Le nombre d'études faites en ce domaine est assez limité :

- RICH et ENSINCK (25) menèrent des études cliniques et biochimiques avant et pendant le traitement par fluorure de sodium, administré à la dose de 1 mg de NaF par Kg de poids pendant une durée allant de 5 à 75 semaines, à des sujets ostéoporotiques et à un sujet pagétique.

Pour quatre sujets, la balance calcique est négative pendant la période de contrôle.

Pour trois sujets, la balance calcique est positive (+ 173 mg en moyenne).

Aucune réponse pour un seul sujet.

La calciurie diminua beaucoup pour plusieurs d'entre eux, le calcium fécal diminua également pendant le traitement. Il n'observa pas d'effets toxiques. Aucune modification radiologique ne pût être notée.

- PURVES a traité (26) par fluorure de sodium (60 mg/jour pendant deux à trois mois, puis la dose était diminuée), seize patients atteints de maladie de Paget. Les effets du traitemen furent appréciés sur la clinique, les bilans calciques et les comptages externes au calcium 47.

Quatorze de ses patients obtinrent une diminution de leurs douleurs 4 à 6 semaines après le début du traitement. Le études calciques ne furent faites que sur huit cas : six fois le fluorure positiva la balance calcique au préalable négative ou la rendit encore plus positive qu'avant le traitement. Deux fois, le fluorure n'eut aucun rôle sur le bilan calcique.

- Selon SHAPIRO (24), il n'y a pas de documentation valable pour affirmer l'existence d'une augmentation de densité osseuse après thérapeutique fluorée dans l'ostéoporose. Les conséquences physiologiques sur la maturation cristalline du Fluor sont inconnues, et il considère la thérapeutique par fluorure chez des malades atteints de maladies osseuses comme expérimentale et devant être utilisée avec les précautions que cela nécessite.

- J.P. TEYSSEDOU (19) a mené pendant un an un essai thérapeutique par fluorure de sodium sur huit sujets dont l'ostéoporose était affirmée sur clinique, la radiologie, les bilans biologiques et biopsie osseuse.

Chacun recevait 1 mg à 1,5 mg/kg et par jour de Na F sans aucun autre médicament contenant du calcium ou de la vitamine D.

Cliniquement :

. Quatre cas étaient inchangés après un an.

. Deux résultats moyens avec amélioration sensible de l'état douloureux après quelques mois.

. Un bon résultat.

. Un cas de nouveaux tassements.

. Mais il faut avoir présent à l'esprit le fait que la maladie est irrégulière et que l'on risque de créditer à tort la médication d'une amélioration constatée.

Radiologiquement :

. Aucune augmentation de radio-opacité chez aucun malade.

Biologiquement :

. Dans 3 cas sur 6, TEYSSEDOU note une augmentation des phosphatases alcalines sériques.

. Dans 2 cas sur 8, une diminution nette de la calciurie.

. Une légère diminution de la calcémie dans 4 cas.

. Une diminution légère de la phosphatémie chez certains.

Sur le plan histologique :

Contrastant avec la négativité des résultats cliniques et radiologiques, d'importantes modifications histologiques ont été observées après traitement chez les huit malades :

- apposition de tissu ostéoïde sur les travées de l'os ancien, en grande ou très grande quantité dans 6 cas sur 8. Elle était modifiée dans les deux autres cas ;

- une diminution très importante du front de calcification dans 6 cas ;

- un rétablissement de la continuité du réticulum dans 5 cas ;

- en fin de traitement, les travées osseuses avaient recouvré une épaisseur normale grâce à une apposition d'os lamellaire nouveau dans 4 cas ;

- les ostéoblastes étaient augmentés en nombre et avaient souvent la morphologie de cellules actives ;

- une résorption périostéocytaire importante existait dans 7 cas ;

- une augmentation de résorption ostéoclastique de surface a été observée dans 3 cas. Elle était diminuée dans les 5 autres cas.

Au total :

Dans les 8 cas : avant le traitement, l'histologie était celle d'une ostéoporose typique. Après traitement, l'aspect histologique est celui d'une ostéoporomalacie dans 2 cas, d'un os normal dans 2 autres cas.

Pour TEYSSEDOU, il semble que le fluor engendre une production de tissu ostéoïde en quantité notable et que l'adjonction de fortes doses de calcium et de vitamine D soit capable de provoquer au moins dans certains cas la minéralisation du tissu osseux nouvellement formé.

Chez une femme ostéoporotique suivie par G.E. SHAMBOUG (27), la biopsie de la crête iliaque révélait une trabéculation osseuse rarifiée et amincie, et un nombre d'ostéoblastes inférieur à la normale avec un nombre d'ostéoclastes normal.

Après un traitement par 40 mg/jour de NaF pendant 10 semaines, une deuxième biopsie révèle un accroissement du nombre des ostéoblastes et la présence de trabécules osseux néoformés.

Après 7 mois de thérapie fluorée, les trabécules ostéoïdes s'étaient élargis mais demeuraient non minéralisés.

Il existait une énorme augmentation des ostéoblastes et l'excrétion urinaire du calcium avait diminuée, la balance calcique étant devenue positive.

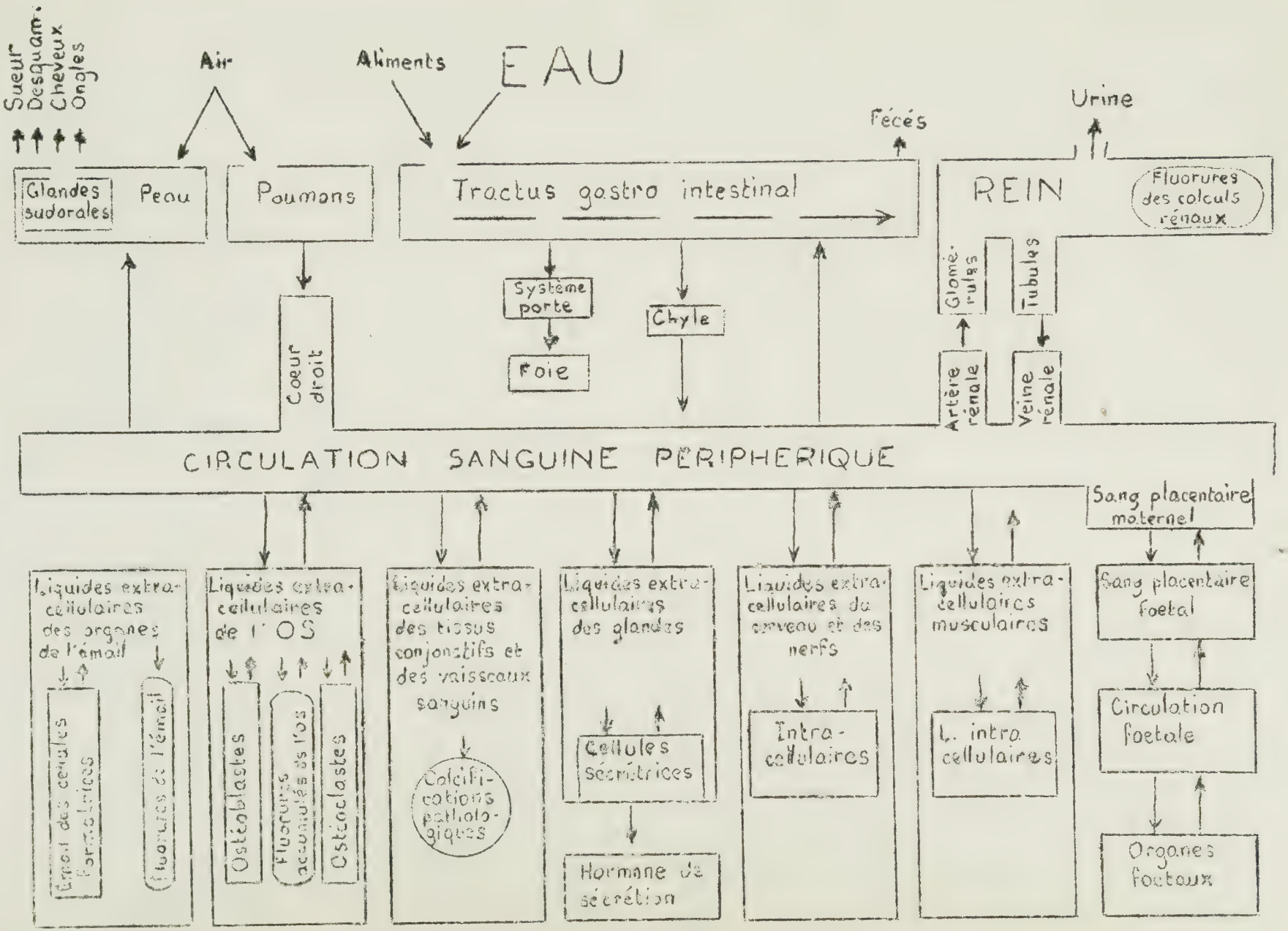
Après 27 mois de traitement fluoré, les os offraient une augmentation marquée de leur masse. Le fluorure est le seul traitement efficace connu qui augmente la masse osseuse au cours de l'ostéoporose.

B/ TRAITEMENT DE L'OTOSPONGIOSE (27)

Du point de vue anatomo-pathologique, l'otospongiose est un foyer d'os néoforme riche en vaisseaux et en cellules, au niveau de la capsule labyrinthique.

Si l'on étudie la teneur en fluorure de l'os otospongieux comparé à l'os enchondral de l'étrier d'une part, et à l'os du conduit prélevé au moment de l'intervention, on trouve que l'os otospongieux a, en moyenne, une teneur plus élevée en fluorures.

SCHEMA SIMPLIFIE DE LA DISTRIBUTION DES FLUORURES DANS L'ORGANISME



Ceci s'explique par la possibilité de contacts plus intimes entre l'os otospongieux et les fluorures en raison de l'hypervascularisation et des nombreux remaniements.

Après traitement à des doses modérées de fluorure de sodium, la teneur en fluorure de l'os otospongieux augmente d'environ 3 fois alors que la teneur des os périostés squelettiques et de l'os enchondral normal ne révèle qu'une légère augmentation de la teneur moyenne.

Cette augmentation de la teneur en fluorure du foyer tend à diminuer la résorption osseuse et à augmenter la calcification. La conséquence finale est une diminution du caractère extensif du foyer, une vascularisation réduite et une diminution de l'activité du foyer pathologique.

Le fluorure de sodium a été prescrit à la dose de 40 à 60 mg/kg pendant une durée allant de 1 à 6 ans, à plus de 1.500 patients chez lesquels il existait un blocage otospongieux de l'étrier et qui offraient une atteinte neuro-sensorielle progressive de l'audition.

Il existait un foyer décalcifié de la capsule otique. L'impression clinique est que le traitement arrête la progression de l'atteinte nerveuse dans la grande majorité des cas. L'amélioration radiologiquement constatée est statistiquement significative et le pourcentage d'amélioration augmente avec la durée du traitement.

C/ TOLERANCE DU TRAITEMENT

TEYSSEDOU (18) dans l'essai mené sur 8 cas que nous avons déjà exposés n'a noté que des troubles digestifs mineurs dans 4 cas, (à type de gastralgies, nausées), un sujet a présenté des arthralgies tenaces. Un seul malade a dû interrompre le traitement, en raison d'un état dyspeptique intense et persistant, après trois mois.

SHAMBOUGH (27) n'a eu aucun accident sur les 1.500 malades traités. Les effets secondaires indésirables ont été rares, le plus fréquent étant constitué par des douleurs gastriques assez communes qui sont devenues rares depuis que les comprimés sont enrobés.

Les patients souffrant d'arthrite chronique ont ressenti parfois une augmentation de leurs symptômes articulaires.

Quand le traitement est arrêté, les articulations reviennent à leur état antérieur. Une éruption prurigineuse de type allergique s'est produite chez deux patients. Aucune preuve d'atteinte rénale ne fût trouvée, mais une néphrite chronique avec hyperazotémie doit être considérée comme une contre-indication en raison du risque de rétention des fluorures qui pourraient atteindre une concentration toxique. Chez trois sujets traités par 60 mg/jour l'un pendant 9 mois, les deux autres pendant 14 mois, est apparue une fluorose osseuse révélée par un contrôle radiologique systématique.

Chez deux de ces sujets, l'interruption du traitement ramène un aspect osseux normal après 1 ou 2 ans. Ceci indique que les lésions de fluorose au début sont réversibles. Elles n'offrent aucun symptôme.

CONCLUSION :

Si les études épidémiologiques ont fait admettre l'efficacité des fluorures dans la prévention des caries dentaires, les avis sont encore divergents en ce qui concerne l'intérêt d'un traitement fluoré des états ostéoporotiques.

Il semble que l'on puisse admettre avec TEYSSEDOU et SHAMBOUGH que les fluorures sont responsables de l'accroissement des ostéoblastes et de la néoformation de trabéculations osseuses.

Mais l'ostéoïde nouvellement formé ne se minéralise que très lentement, c'est pourquoi des observations insuffisamment prolongées ne permettent pas de conclure à l'effet favorable du traitement fluoré sur le résultat global du processus d'ossification-ostéolyse (masse osseuse).

N.B. : Nous avons dosé l'eau du robinet au laboratoire. Elle contient 0,7 mg/l (0,7 ppm) de fluoruresset se situe donc dans une zone n'exposant pas à la carie dentaire.

DETERMINATION DES FLUORURES DANS L'OS ELECTRODE AU FLUOR (29) (30) (31)

Jusqu'à ces dernières années, le dosage du fluor faisait appel aux réactions analytiques classiques utilisant en particulier sa tendance à complexer de nombreux cations tels que le Fer $^{+++}$, le zirconium $^{+++}$, le thorium $^{++++}$, le cérium $^{+++}$, et le lantane $^{+++}$.

Ces propriétés sont à la base de la réaction colorée de De Boer à l'alizarine sulfonate de sodium en présence de zirconium, et de la méthode volumétrique de Willard et Winter au nitrate de Thorium et à l'alizarine sulfonate de sodium. D'autres utilisent l'adsorption des ions fluorures sur des résines échangeuses d'ions, ou la micro-diffusion.

En 1966, FRANT et ROSS ont mis au point une électrode à membrane cristalline spécifiquement sensible à l'ion fluorure.

Sa membrane est le fluorure de lantane ; c'est cette électrode que nous avons utilisée.

I- LE SYSTEME ELECTROCHIMIQUE

Pour mesurer le potentiel d'une membrane, il faut la placer dans un système électrochimique comportant deux demi-piles aux bornes desquelles il est possible de mesurer la différence de potentiel.

Pour cela, on utilise une cellule qui comporte une électrode de référence dont le potentiel est constant et égal à Er. C'est le plus souvent celui de l'électrode au calomel utilisée comme référence.

Entre l'électrode de référence et la solution, on prévoit un pont au chlorure de potassium saturé dont la résistance est la plus faible possible.

Ensuite, on intercale la membrane spécifique qui sépare la solution à étudier de la solution de référence interne. Enfin, on utilise comme électrode indicatrice une électrode Ag/Ag Cl dont le potentiel est E_1.

Le potentiel de toute la cellule est donc égal à la somme des différences de potentiels de l'électrode de référence, de celui dû au pont de chlorure de sodium, du potentiel de la membrane, de celui de l'électrode indicatrice.

En définitive, le potentiel de la cellule ne varie qu'avec le potentiel de la membrane.

En supposant que l'on dispose d'une électrode absolument spécifique, c'est-à-dire d'une électrode qui ne laisse passer que les électrons portés par un ion donné (et seulement ceux-ci), le potentiel de la cellule ne varie, en définitive, qu'avec l'activité de l'ion à mesurer dans la solution étudiée.

En solution diluée, l'activité de l'ion est à peu près égale à la concentration. Souvent, l'activité est proportionnelle à la concentration, ce qui permet à l'électrode d'être calibrée en unités de concentration.

II- MATERIELS ET REACTIFS

1/ Matériel

a) Voltmètre

Un millivoltmètre pouvant être utilisé également comme Ph mètre.

Nous utilisons le Ph mètre 4 D RADIOMETER.

b) Agitateur magnétique

qui sera utilisé en permanence pendant les mesures.

c) Electrode de référence - type 90 - 01

Avec un manchon de type AG/Ag Cl (ayant les caractéristiques de l'électrode classique au calomel.

d) Electrode spécifique au fluor modèle ORION 94 - 09.

L'électrode aux fluorures n'est pas sensible aux divers cations, ni à la plupart des anions connus sauf à l'ion hydroxyle qui interfère de façon notable. L'électrode est dix fois plus sensible à l'ion fluorure qu'à l'ion hydroxyle.

Par conséquent, le Ph des solutions ne doit pas dépasser 8,5. Dans ces conditions, la réponse de l'électrode est linéaire en fonction de la concentration ou de l'activité entre 1 M (19 000 ppm) et 10^{-6} M (0,02 ppm).

L'ion hydrogène et de nombreux ions métalliques (Al, Fe, Ca) complexent l'ion fluoré et diminuent de ce fait la quantité d'ions fluorures libres dans la solution à doser. On élimine la formation de complexes dus à l'ion hydrogène en amenant le Ph de l'échantillon entre 5 et 6.

2/ Réactifs

Tous les réactifs sont préparés et conservés dans des récipients en matière plastique car les fluorures sont adsorbés par le verre.

Notons que tous les béchers, pipettes, etc ... utilisés ici sont nettoyés d'abord dans de l'eau distillée additionnée d'acide chlorhydrique puis abondamment rincés à l'eau distillée.

Solutions standard de fluorures

Elles sont préparées à partir de la solution ORION contenant 100 ppm de fluorures, de façon à donner une composition ionique et un Ph identiques à ceux de l'échantillon. Nous obtenons ainsi une gamme de concentrations entre 0,1 ppm et 20 ppm.

III- MATERIAUX

De l'os spongieux de vertèbres lombaires humaines prélevées lors d'autopsies de sujets décédés de maladies intercurrentes ou d'accidents, est désséché, dégraissé à l'éther, pulvérisé dans un mortier. Chaque échantillon pèse 500 mg.

IV/ METHODE (32)

500 mg de poudre d'os sont introduits dans un creuset de platine avec 10 mg de chaux et 10 ml d'eau distillée. Le creuset a été préalablement calciné en présence de bisulfate de potassium, rincé et séché à l'eau distillée.

La prise d'essai est séchée au bain-marie à 100°. Le creuset est ensuite mis au four à 600° et calciné pendant 30 mn.

Dans un appareil à distillation, on réalise un entraînement à la vapeur d'eau surchauffée en milieu perchlorique en présence de silice, pour obtenir de l'acide hydrofluosilicique qui est ensuite hydrolysé à chaud en acide fluorhydrique entraîné avec le distillat.

La distillation commence à 130°. La température finale est de 145° environ. Nous recueillons le distillat en quatre fractions de 50 cc.

Les mesures par l'électrode au fluor sont ensuite faites sur les quatre fractions de distillation.

Etablissement de la courbe d'étallonnage

On fait des mesures de potentiel correspondant aux solutions à 0, 1, 0, 5, 1, 2, 5, 10, 20 ppm dilués au préalable avec de l'acétate de sodium à 15 %.

Les mesures de potentiel sont toujours faites de la même façon :

- Introduire dans un petit bécher la solution à doser, et barreau magnétique. Rincer soigneusement l'électrode de référence et l'électrode au fluor. Immerger les électrodes dans un bécher, mettre en route l'agitateur magnétique. Faire la lecture du potentiel après 5 mn après avoir arrêté l'agitateur magnétique.

- Si le potentiel varie, on remet en route l'agitateur, et on attend quelques minutes jusqu'à ce qu'il soit stable à deux lectures successives.

- On construit la courbe d'étallonnage en portant sur du papier semi logarithmique le potentiel en millivolt, en fonction de la concentration des étalons. On obtient ainsi une droite.

IV- RESULTATS

La mesure des fractions de distillation obtenues fournit les résultats suivants :

Sexe	Age	Concentration dans l'os sec dégraissé
H	35	420 ppm
F	50	628 ppm
H	55	378 ppm
H	85	1900 ppm
H	67	1090 ppm
F	64	1780 ppm
H	82	2170 ppm
H	42	304 ppm
H	82	860 ppm
H	69	1280 ppm
H	64	420 ppm
H	69	595 ppm
F	60	1200 ppm
F	69	1043 ppm
H	72	549 ppm
F	72	2000 ppm
H	36	240 ppm
H	78	1280 ppm
H	56	550 ppm
F	52	810 ppm

Résultats des 20 dosages effectués.

Nos résultats varient de 240 ppm, valeur minimo trouvée chez un homme de 36 ans, à 2.170 ppm chez un homme de 82 ans.

En répartissant les valeurs trouvées en fonction de l'âge, nous obtenons le tableau suivant :

Age moyen en années	Concentration osseuse en fluorures (dans l'os sec dégraissé) en ppm
40	321
50	605
60	987
70	1.094
80	1.552

Il existe une augmentation croissante de la concentration en fluorures osseux avec l'âge.

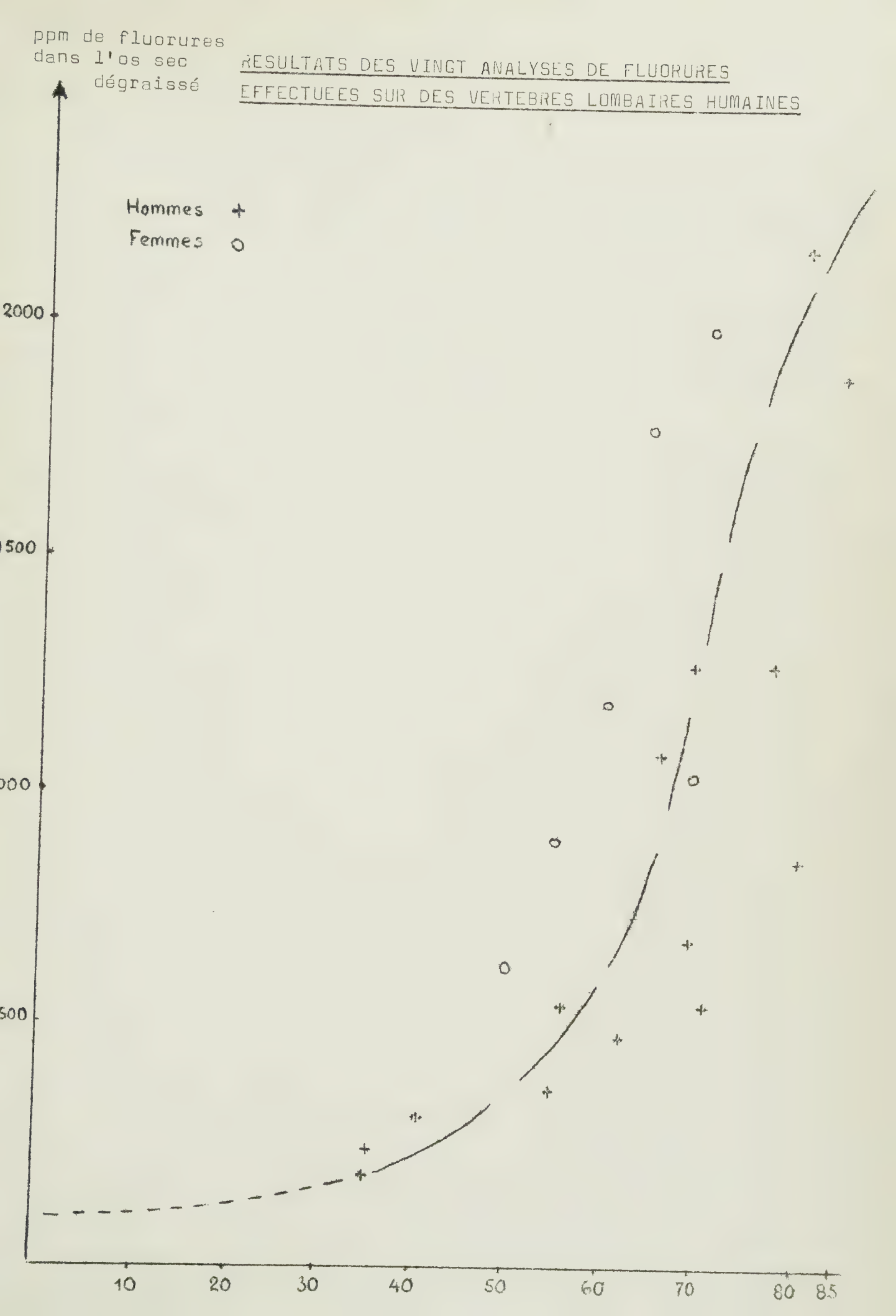
Cette augmentation d'abord lente jusque vers 45 ans environ, devient ensuite plus rapide et est continue (voir graphique).

En effet, nous ne retrouvons pas la phase de plateau, signalée par JACKSON et WEIDMAN (cf), nos résultats se rapprochant de ceux de SMITH et Col. (cf), qui constatent une relation linéaire entre âge et concentration en fluorures osseux.

Aucun dosage n'a été effectué chez des sujets de moins de trente-cinq ans.

ppm de fluorures
dans l'os sec
dégraissé

RESULTATS DES VINGT ANALYSES DE FLUORURES
EFFECTUEES SUR DES VERTEBRES LOMBAIRES HUMAINES



L'évolution représentée en pointillée sur le graphique est l'évolution supposée.

La corrélation âge-concentration est hautement significative dans les deux sexes, avec une probabilité inférieure à 1/1000.

Par ailleurs, les cinq résultats obtenus chez les femmes étaient plus élevés que ceux obtenus chez les hommes.

Nous nous sommes intéressés au rôle éventuel du sexe dans la concentration fluorée osseuse.

En fait, statistiquement, il n'existe pas de différence en moyenne entre les valeurs trouvées chez les hommes et chez les femmes.

CONCLUSION

L'organisme absorbe les fluorures par voie digestive, les élimine par voie rénale, les stocke dans les dents et le squelette.

Reins et squelette, selon qu'ils éliminent, accumulent, ou libèrent les fluorures, permettent une régulation de la concentration plasmatique en fluorures qui reste constante.

Une analyse de 20 échantillons osseux nous a permis de trouver une concentration en fluorures variant de 240 à 2.170 ppm, non significativement différente chez les hommes et les femmes, et présentant une corrélation hautement significative avec l'âge.

BIBLIOGRAPHIE

1- Fluorides -

Comittee on biologic effects of atmospheric pollutants
Division of médical sciences
National Research Council
National Academy of Sciences
WASHINGTON D.C. 1971, p. 4, 28.

2- CHOLAK Jacob -

Fluorides : a critical review
The occurence of fluoride in air, food and water
Journal of occupational médecine, 1, 12, 1959, p. 13-19.
CINCINATTI, OHIO.

3- VIGNON, ROCHE et Coll.

Ostéoporose fluorée
Revue Lyonnaise Méd., Oct. 59, p. 1054.

4- Chronique O.M.S.

Mai 1972, 26, 257-267.

5- TRUHAUT René

Les fluoroses
Edt. S.E.D.E.S., PARIS 1948, 1 vol., p. 23-31.

6- HERBERT, FRANCON, et GRILLAT

Une affection commune à l'homme et aux animaux
La fluorose et son domaine en Savoie
Revue de Pathologie comparée, P. 343-344.

7- EXNER

Fluorine distribution in the human system
Brief at the Annual Meeting of the international Society for fluorine Research, at FRANKFURT, October 23, 1967.

8- ERICSON

Médecine et Hygiène - Oct. 1971, p. 1350.

9- World Health Organization
Fluorides and Human health
Who mnongraph series, n° 59, 1970, p. 364.

10- WALDBOTT

The metabolism of "F" in normal and chronically fluorosed rats,
Ph D. Dissertation, University of California, 1963.
Presse Médicale 1967, 75, 1733-34.

11- SMITH F.A., GARDNER D.E., and HODGE H.C.

Age increase in fluoride content in human bone.
Fed. Proc. 12 : 368, 1953.

12- JACKSON D. and WEIDMANN S.M.

Fluorin in human bone related to age and the water supply of different regions
J. Path. Bact. 76 :p. 451-459, 1958.

13- ZIPKIN, Mc LURE

Deposition of fluorine in the bones and teeth of the grouving rat.
J. Nut. 47 : p. 611-620, 1952.

14- ZIPKIN

Rôle de faibles doses de fluor
Médecine et hygiène, Oct. 71, p. 1537.

15- Fluoride deposition in human bones after prolonged ingestion of fluoride in drinking water
Public Health Reports, 73, 732-740, 1958.

16- Osteoporosis and Fluoride Therapy

British Medical Journal, 1970, 3, 660.

17- PETERS

Fluor et fonctions rénales.
Médecine et Hygiène, Oct. 71, p.1535.

18- SHAMBOUGH G.E., and PETROVID A.

Effects of sodium fluoride on bone.
Application to osteoscluosis and other decalcifying bone disease.

J.A.Med. Ass. 1968, 204, 969-973.

19- TEYSSEDOU J.P.

Mémoire pour le certificat d'études spéciales de rhumatologie.

PARIS, 1970.

20- LEONE et Coll.

Am. Journal Roent. 1955, 74, p.874.

21- BEINSTEIN et Al.

Prevalence of osteoporosis in high and lowfluoride areas in North Dakota.

J. Am. Med. Ass. 1966, 198, 499-504.

22- ANSELL et LAURENCE

Fluoridation et maladies rhumatismales.

Ann. Rheum. Dis., 1965, 25, p.67.

23- Osteoporosis and fluoride therapy

Brit. Med. Journal, 1970, 3, 660.

24- SHAPIRO J.R. and GEORGE W.K.

Fluoride in bone disease.
New Engl. Journal of Medecine, 1963, 269-986

25- RICH, ENSINCK, IVANOVICH

Journal of Clin. Investigation, 43, 4, Avril 64, p 545-556

26- PURVES M.J.

Lancet, 2, 1962, p 1188.

27- SHAMBOUGH G.E.
L'emploi des fluorures dans l'otospongiose et dans d'autres états ostéoporotiques.
Société Oto-Laryngol. des Hôpitaux de Paris, 19 Juin 1972

28- Effects of fluoride on calcium metabolism in osteoporosis
Am. J. Clin. Nutr. 197i, 24, 1, p.20-28.

29- COLLOMBEL, BUREAU
Détermination du fluor.
Annales Pharmac. 1971, 29, n°11.

30- SINGER L., AMSTRONG W.D.
Détermination du fluor dans l'os avec l'électrode au fluor
Anal. Bioch. 10, 495, 1965.

31- Fluoride ion activity for determination of urinary fluoride
Am. Industrial Hygiene Association Journal.
Mars-Avril 69, p. 113.

32- Potentiometric Methode for determination of inorganic fluoride.
J. Clin. Path. 1968.

VU : LE DOYEN

Signé : FOURNIER

VU : LE PRESIDENT

Signé : FOURNIER

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR D'ACADEMIE

Signé : R. MALLET